



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Wenn der Hirnschlag zu den Nieren führt

Mattman, Prisca ; Schorn, Robert ; Gaspert, Ariana ; Schmid, Stefan

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-111455>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Mattman, Prisca; Schorn, Robert; Gaspert, Ariana; Schmid, Stefan (2015). Wenn der Hirnschlag zu den Nieren führt. Swiss Medical Forum, 15(26):639-641.

Aufgepasst: Hämaturie in der Kindheit

Wenn der Hirnschlag zu den Nieren führt

Prisca Mattmann^a, Robert Schorn^b, Ariana Gaspert^c, Stefan Schmid^d

^a Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich, Zürich; ^b Medizin/Nephrologie, Spital Lachen, Lachen; ^c Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich; ^d Innere Medizin, See-Spital, Horgen

Hintergrund

Ein 43-jähriger Patient wird mit Verdacht auf einen zerebrovaskulären Insult zugewiesen. Im MRI liessen sich zwei frische ischämische Insulte nachweisen. Laborchemisch fiel eine mittelschwere Niereninsuffizienz mit einer nephrotischen Proteinurie auf. Mittels Nierenbiopsie konnte die Diagnose eines Alport-Syndroms gestellt werden. Nach Ausschluss anderer Ursachen interpretierten wir die stattgehabten Insulte als Folge einer unkontrollierten, hauptsächlich renal bedingten arteriellen Hypertonie. Unter medikamentöser Therapie und Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren konnte die Nierenfunktion über die letzten zwei Jahre stabil gehalten werden.

Fallbericht

Ein 43-jähriger Patient wurde bei seit zwölf Stunden bestehender Dysarthrie mit Verdacht auf ein akutes zerebrovaskuläres Ereignis vom Hausarzt zugewiesen. Bereits seit sechs Monaten litt der Patient an intermit-

tierenden Kopfschmerzen. In diesem Zeitraum wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, die mit Amlodipin behandelt wurde. Makrohämaturieepisoden im Jugendalter waren mehrfach urologisch ohne wegweisende Befunde abgeklärt worden. Familienanamnestisch war eine Grossmutter mit einer ätiologisch nicht genauer definierten Nierenerkrankung bekannt. Bei Eintritt präsentierte sich der Patient mit einem Blutdruck von 160/110 mm Hg, die Herzfrequenz war normokard und rhythmisch, die Dysarthrie war bereits regredient. Das MRI des Schädels zeigte zwei frische ischämische Areale frontal und periventrikulär links (Abb. 1).

Eine kardiale Emboliequelle wurde mittels Langzeit-EKG und transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen. Die hirnzuführenden Gefässe kamen angiographisch unauffällig zur Darstellung. Eine relevante Gerinnungsstörung sowie ein Antiphospholipid-Syndrom liessen sich nicht erhärten. In der Laboruntersuchung fielen eine mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR 48 ml/min/1,73 m²), eine glomeruläre Mikrohämaturie und eine nephrotische, vorwiegend glomeruläre Proteinurie von 3,9 g/Tag (davon 3,6 g Albumin) auf, begleitend eine ausgeprägte Hyperlipoproteinämie. ANA, ANCA, anti-ds-DNA und Anti-Streptolysin-Antikörper waren negativ; die Komplementfaktoren lagen im Normbereich. Sonographisch stellte sich ein diffus hyperechogenes Nierenparenchym ohne Hinweise für eine Nierenarterienstenose dar. Die weitere Abklärung mittels Nierenbiopsie (Abb. 2) ergab bei typischen ultrastrukturellen Veränderungen der glomerulären Basalmembran (GBM) den Verdacht auf ein Alport-Syndrom. Lichtmikroskopisch stellten sich Doppelkonturen und unregelmässige Dicke der GBM, fokal segmentale Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie sowie tubulointerstitielle Schaumzellen dar. Die Immunfluoreszenzuntersuchung für α -Ketten des Typ-IV-Kollagens (α_1 [IV], α_3 [IV] und α_5 [IV]) war normal. In der Elektronenmikroskopie zeigten sich Kaliberschwankungen und Lamellierung der GBM.

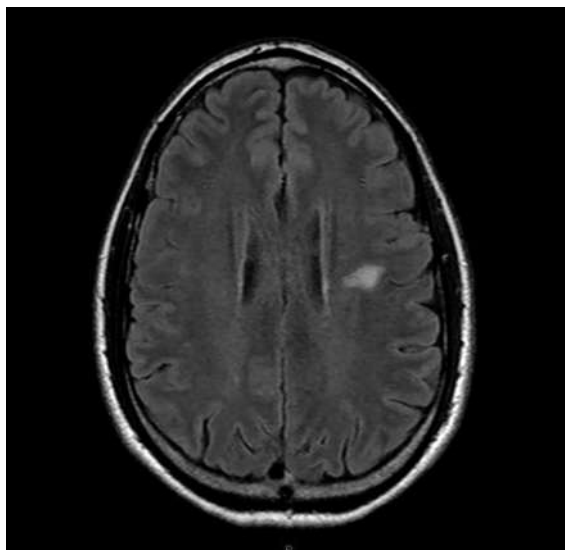


Abbildung 1: MRI-Schädel: Frische Ischämie periventrikulär links im Bereich der weissen Substanz.

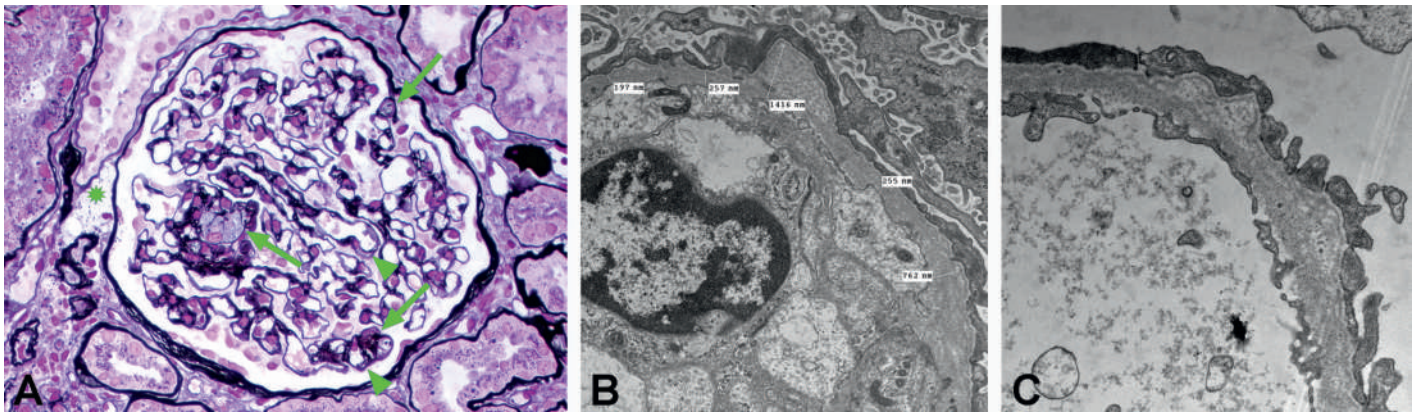


Abbildung 2: Nierenbiopsie: **A:** Glomerulum mit Doppelkonturen der Basalmembran (>), segmentaler Sklerose (→) und tubulointerstitiellen Schaumzellen (*) (Silber-Methenamin-Färbung, Originalvergrößerung × 160). **B:** Elektronenmikroskopie der GBM mit Nebeneinander von dünner, verdickter und aufgesplitterter Basalmembran (Originalvergrößerung × 3000). **C:** Ultrastruktur der lamellierten GBM (Originalvergrößerung × 5000).

Tabelle 1: Überblick über renale und extrarenale Manifestationen des Alport-Syndroms.

Renale Manifestationen

Mikro-/Makrohämaturie

- Proteinurie
- Progrediente Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens
- Hypertonie

Extrarenale Manifestationen

Augenbeteiligung (in 15–40% der Fälle)

- Anteriorer Lentikonus
- Makulopathie
- Posteriore polymorphe Dystrophie
- Korneaerosionen
- Katarakt

ORL-Beteiligung (25–80% der Fälle)

- Innenohrschwerhörigkeit im Mittel- und Hochtonbereich

Kardiovaskuläre Beteiligung

- Im Vergleich zur Normalpopulation deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
- Intrakranielle Aneurysma (selten)
- Aortadilatation (selten)
- Mitralklappenprolaps, Ventrikelseptum-Defekte (selten)

Sonstiges

- Leiomyomatose von Ösophagus und Trachea

In Zusammenschau der Befunde interpretierten wir die stattgehabten zerebrovaskulären Insulte als mikroangiopathisch im Rahmen der unzureichend kontrollierten renoparenchymatösen Hypertonie sowie möglicherweise einer gestörten Gefässintegrität bei neu diagnostiziertem Alport-Syndrom (AS). Es wurde eine Therapie mit Ramipril und im Verlauf niedrigdosiertem Spironolacton sowie eine Sekundärprophylaxe mit Azetylsalizylsäure und Atorvastatin etabliert. Hierunter konnte über zwei Jahre die Nierenfunktion und Proteinurie stabil gehalten werden.

Diskussion

Klinik, Pathogenese, Epidemiologie

1927 beschrieb A.C. Alport erstmals eine Symptomtrias aus progressiver hereditärer Nephropathie, Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen.

Beim AS handelt es sich um eine hereditäre Synthesestörung des Typ-IV-Kollagens, welches Bestandteil von Basalmembranen ist. Typ-IV-Kollagen wird aus sechs Ketten (α_1 – α_6) aufgebaut, wobei sich in der glomerulären Basalmembran (GBM) α_3 – α_5 -Ketten finden. Mutationen der kodierenden Gene führen zu einem fehlerhaften Zusammenfügen des Kollagennetzwerkes, was den Basalmembranen der betroffenen Organe (Ohr, Augen, Gefässwand, Haut) eine zersplitterte Struktur verleiht. Das Hauptvererbungsmuster ist in 85% der Fälle X-chromosomal (X-linked AS, XLAS). In ca. 15% der Fälle findet sich ein autosomal-rezessiver (ARAS) und seltener ein autosomal-dominanter Erbgang (ADAS). Die Prävalenz schwankt je nach Erbgang zwischen 1:5000 und 1:10 000 [1].

Klinisch fallen (Mikro-)Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie und eine progrediente Niereninsuffizienz auf. Eine terminale Niereninsuffizienz wird bei unbehandelten Patienten durchschnittlich mit 22 Jahren erreicht. Im Kollektiv der Patienten mit einem Nierenersatzverfahren liegt in 0,3–3% ein AS zugrunde. Die Konduktorinnen beim XLAS sowie heterozygote ARAS- oder ADAS-Träger haben auch ein erhöhtes Risiko, eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [4]. Tabelle 1 bietet einen Überblick über die renalen und extrarenalen Manifestationen des AS.

Bei unserem Patienten war in der Kindheit wiederholt eine Makrohämaturie aufgetreten, die mehrfach urologisch abgeklärt, und bei diesbezüglich unauffälligen Befunden (inklusive Zystoskopie) nicht mehr

Korrespondenz:
 Med. pract. Prisca Mattmann
 Klinik und Poliklinik für
 Innere Medizin
 UniversitätsSpital Zürich
 CH-8091 Zürich
 prisca.mattmann-lacolla[at]
 usz.ch

weiterverfolgt wurde. Eine 2011 publizierte retrospektive Kohortenstudie an jungen israelischen Soldaten zeigte, dass eine isolierte Mikrohämaturie in der Jugend mit einem signifikant erhöhten Risiko für terminale Nierenerkrankungen einhergeht [5]. Daher darf eine Hämaturie im jungen Alter nicht als harmlos verkannt werden und bedarf eines regelmässigen Screenings auf Hypertonie, Proteinurie und Nierenfunktionseinschränkung. Das mikroskopische Sediment spielt dabei eine wichtige Rolle in der Diagnostik der Hämaturie, lässt sich bei Nachweis von glomerulären Erythrozyten die Ätiologie doch bereits deutlich eingrenzen.

Diagnostik

Die klassische Konstellation von Nieren-, Ohren- und Augenbefall sowie eine positive Familienanamnese finden sich nur bei einem Teil der Patienten. Bei ungeklärter Hämaturie in Verbindung mit einer Proteinurie und gegebenenfalls eingeschränkter Nierenfunktion ist die Durchführung einer Nierenbiopsie der nächste diagnostische Schritt. Das lichtmikroskopische Bild kann segmentale Sklerosen, Tubulusatrophien und eine interstitielle Fibrose aufweisen (Abb. 2). Immunhistologisch zeigt sich in bis zu 80% der AS-Patienten in der GBM ein Fehlen des α_3 -5(IV)-Kollagen-Netzwerks. Die Elektronenmikroskopie demonstriert Kaliberschwankungen und eine Aufsplitterung der GBM. Der Goldstandard zur Diagnosestellung eines AS ist die Genanalyse, die zumeist von den Kostenträgern aber nicht übernommen wird. Bei wegweisender Nie-

renbiopsie ist eine augen- sowie ORL-ärztliche Fachbeurteilung indiziert.

Therapie

Die EARLY-Pro-TECT-Studie zeigte 2012 eine signifikante Progressionshemmung der chronischen Nierenerkrankung beim AS durch den frühzeitigen Einsatz des ACE-Hemmers Ramipril. Beeindruckend war insbesondere, dass ein Behandlungsbeginn bei noch erhaltener Nierenfunktion den Dialysebeginn bis in das vierte Lebensjahrzehnt verschieben konnte. Die Lebenserwartung in dieser Patientengruppe war erhöht [3]. Bei AS-Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion konnte der Dialysebeginn nur um drei Jahre hinausgezögert werden. ACE-Hemmer scheinen über den bekannten antiproteinurischen Effekt hinaus auch eine Down-Regulation profibrotischer Faktoren beim AS zu bewirken [3, 4]. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer frühen Diagnosestellung und Therapie. Inwieweit die Therapie mit ACE-Hemmern auch den Verlauf extrarenaler Symptome beeinflusst, wird gegenwärtig in Studien geprüft. Angiotensin-Rezeptor-Blocker oder Aldosteronantagonisten können als Second-Line-Therapie eingesetzt werden. Aufgrund des erheblich erhöhten kardiovaskulären Risikos ist eine konsequente Einstellung anderer Risikofaktoren essentiell. Heterozygote Alport-Träger mit isolierter Hämaturie sollten jährlich auf Albuminurie und arterielle Hypertonie geprüft werden. Wird eine Albuminurie oder Hypertonie festgestellt, ist auch in dieser Patientengruppe eine Therapie mit ACE-Hemmern empfohlen [4]. Alle Patienten und deren Familien mit einem AS sollten humangenetisch beraten und in ein Register eingeschlossen werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome-insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:170–8.
- 2 Hopfer H, Mihatsch MJ. Hereditäre Nephropathie. *Der Nephrologe* 2010;6:508–16.
- 3 Gross O, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney International.* 2012;81:494–501.
- 4 Savage J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the Management of Alport Syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:364–75.
- 5 Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA.* 2011;306:729–36.

Schlussfolgerung für die Praxis

- Einer Mikro- oder Makrohämaturie in jungen Jahren liegt meistens ein nephrologisches und nicht ein urologisches Problem zugrunde, sie darf nicht als harmlos verkannt werden und bedarf einer regelmässigen Nachverfolgung.
- Das Alport-Syndrom hat einen genetischen Hintergrund und manifestiert sich mit progredienter Niereninsuffizienz. Es kann Augen und Gehör mitbeeinträchtigen.
- Neben Klinik und Familienanamnese führt die Nierenbiopsie, die eine elektronenmikroskopische Untersuchung einschliessen muss, und eine Genanalyse zur Diagnosestellung.
- Eine frühzeitige Behandlung mit einem ACE-Hemmer verzögert die Progression der Niereninsuffizienz und erhöht die Lebenserwartung.